

EXCIPIENTS ET IMPURETES :
Structures d'alerte et relation entre les
parties pharmaceutiques et
toxicologiques du dossier d'AMM

Pr. Jean-Paul Fournier
Faculté de Pharmacie de Paris

Excipients et Impuretés

Les excipients constituent, le plus souvent, les composants majoritaires dans la formule des médicaments .

Le développement de principes actifs de plus en plus actifs, de part leur mécanisme d'action sur des cibles précises dans l'organisme, accroît le ratio excipient/principe actif dans les formulations.

Excipients et Impuretés

L'usage des excipients dans la formulation de médicaments ne représente qu'une part minime de leur utilisation.

Il en résulte que les exigences pharmaceutiques spécifiques applicables aux principes actifs ne puissent leur être appliquées en totalité.

Toutefois, leur sécurité d'utilisation repose, comme pour les principes actifs, sur des critères de pureté.

Excipients et Impuretés

La Pharmacopée Européenne prend en compte les spécificités des excipients.

Chapitre : 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique.

« Les exigences de la rubrique Substances apparentées de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, notamment en ce qui concerne les seuils, ne s'appliquent pas aux excipients ... les concepts généraux de déclaration, d'identification (dans la mesure du possible) et de qualification des impuretés sont en revanche également valables pour ces classes de substances.»

Excipients et Impuretés

Les risques dus aux impuretés présentes dans les excipients sont de deux ordres :

- **le risque toxique.**
- **le risque d'interaction avec le principe actif qui n'est pas toujours prévisible malgré les études de compatibilité réalisées au cours du développement pharmaceutique.**

Excipients et Impuretés

Les producteurs et les procédés de fabrication d'excipients sont moins nombreux que ceux des producteurs de principes actifs.

Les structures d'alerte des impuretés dans les excipients sont moins variées que celles que l'on rencontre dans les principes actifs mais sont de même nature.

La connaissance des impuretés dans les excipients est moindre que celle que l'on a pour les principes actifs par suite de l'absence de procédures DMF et/ou CEP pour les excipients en Europe.

De nouvelles sources d'excipients provenant de la mondialisation du commerce des excipients après celle des principes actifs comportent le risque d'impuretés nouvelles mal connues liés à des procédés d'obtention différents.

Principales structures d'alerte dans les excipients

Agents alkylants potentiellement mutagènes :

La note explicative CPMP/SWP/5199/02 «The Limits of Genotoxic Impurities », bien que destinée aux impuretés génotoxiques dans les nouveaux principes actifs, devrait être applicable dans son concept aux excipients, en particulier la notion de « Threshold of Toxicological Concern (TTC)», avec une dose journalière maximale admissible de 1.5 µg/jour voire de 0.15 µg/jour pour les excipients utilisés dans les aliments.

Principales structures d'alerte dans les excipients

Monographie Ph. Eur. Hydroxyethylcellulose

Définition :

Cellulose partiellement *O*-(2-hydroxyéthylée).

Impureté : 2-Chloroéthanol : au maximum 10 ppm.

La prise journalière d'hydroxyéthylcellulose ne devrait excéder 150 mg, en considérant la dose de 1.5 µg/j en 2-chloroéthanol .

Principales structures d'alerte dans les excipients

Monographies de Ph. Eur. :

- Carboxyméthylamidon sodique (Type A)

Sel sodique d'un amidon de pomme de terre réticulé partiellement *O*-carboxyméthylé. 2,8 % à 4,2 % de Na.

- Carboxyméthylamidon sodique (Type B)

Sel sodique d'un amidon de pomme de terre réticulé partiellement *O*-carboxyméthylé. 2,0 % à 3,4 % de Na.

- Carboxyméthylamidon sodique (Type C)

Sel sodique d'un amidon partiellement *O*-carboxyméthylé, réticulé par déshydratation physique.

Impureté recherchée dans la monographie :

Glycolate de sodium : au maximum 2,0 pour cent.



Impureté présente non mentionnée dans la monographie:

Chloroacétate de sodium :



Principales structures d'alerte dans les excipients

Hydrazine

Copovidone Ph. Eur.

Hydrazine: ≤ 1 ppm

Povidone Ph. Eur.

Hydrazine: ≤ 1 ppm

Principales structures d'alerte dans les excipients

Oxyde d'éthylène, Ethylèneglycol, Diéthylèneglycol, Formol :

Macrogols Ph. Eur.

Mélanges de polymères de formule générale $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$, n représentant le nombre moyen d'unités oxyéthylène.

Formaldéhyde : au maximum 30 ppm

Si l'utilisation de macrogols ayant une teneur plus élevée en formaldéhyde peut avoir des répercussions négatives, l'autorité compétente peut imposer une limite maximale de 15 ppm.

Ethylèneglycol et diéthylèneglycol : au maximum 0,4 % pour la somme des teneurs en éthylèneglycol et en diéthylèneglycol.

« ICH Q3C éthylène glycol concentration maximale 620 ppm »

« Diéthylèneglycol non référencé dans ICH Q3C »

Oxyde d'éthylène et dioxane : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et 10 ppm de dioxane.

Principales structures d'alerte dans les excipients

Macroglycérol (cocoates de) Ph. Eur.

Mélanges de mono-, di- et triesters de glycérol éthoxylé et d'acides gras d'origine végétale dont la composition correspond à celle de l'huile extraite de la fraction dure et séchée de l'endosperme du *Cocos nucifera* L. **Le nombre moyen de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole de substance (valeur nominale) est de 7 (cocoate de macrogol 7 glycérol) ou de 23 (cocoate de macrogol 23 glycérol).**

Oxyde d'éthylène et dioxane : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Ethylèneglycol : ??

Principales structures d'alerte dans les excipients

Macrogol 15 hydroxystearate Ph. Eur.

Mélange constitué principalement de monoesters et de diesters de l'acide 12-hydroxystéarique (12-hydroxyoctadécanoïque), et de macrogols, **obtenu par éthoxylation** de l'acide 12-hydroxystéarique. **Le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole d'acide 12-hydroxystéarique est de 15 (valeur nominale)**. L'hydroxystéarate de macrogol 15 contient des macrogols libres.

Oxyde d'éthylène et dioxane : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 50 ppm de dioxane.

Ethylèneglycol : ??

Principales structures d'alerte dans les excipients

Diéthylèneglycol (éther monoéthylique de) Ph. Eur.

2-(2-Ethoxyéthoxy)éthanol obtenu par condensation d'oxyde d'éthylène et d'alcool, suivie d'une distillation.

Ether monométhylique d'éthylèneglycol : au maximum 50 ppm.
(ICH Q3C 2-méthoxyéthanol 50 ppm)

Ether monoéthylique d'éthylèneglycol : au maximum 160 ppm, ,
(ICH Q3C 2-éthoxyéthanol 160 ppm)

Ethylèneglycol : au maximum 620 ppm. (ICH Q3C 620 ppm)

Diéthylèneglycol : au maximum 250 ppm. (ICH Q3C non référencé)

Principales structures d'alerte dans les excipients

Éthylèneglycol (monopalmitostéarate d') Ph. Eur.

Mélange de monoesters et diesters d'éthylèneglycol et des acides stéarique (octadécanoïque) et palmitique (héxadécanoïque), **obtenu par condensation de l'éthylèneglycol avec l'acide stéarique 50** d'origine végétale ou animale.

Ethylèneglycol libre : au maximum 5,0 pour cent.

Glycérol Ph.Eur.

Impureté A (diéthylèneglycol) : au maximum 0.1 %

Ethylèneglycol : au maximum 0.1 %

Sources « biodiésel » du glycérol : absence de ces impuretés.

Excipients et Impuretés

Traces de métaux

Stéarique (acide) Ph. Eur.

Nickel : ≤ 1 ppm.

Magnésium (hydroxyde de) Ph. Eur.

Fer: au maximum 0,07 pour cent.

Métaux lourds : ≤ 30 ppm.

Arsenic : ≤ 4 ppm.

Magnésium (stéarate de) Ph. Eur.

Cadmium : $\leq 3,0$ ppm

Plomb : $\leq 10,0$ ppm

Nickel : $\leq 5,0$ ppm.

Solvants organiques résiduels

Formation d'esters avec les alcools résiduels présents dans les excipients : méthanol, éthanol, isopropanol...

Excipients et Impuretés

Impuretés facteurs de dégradation des principes actifs:

- peroxydes :
 - . Copovidone ≤ 400 ppm
 - . Crospovidone : Type A ≤ 400 ppm, Type B ≤ 1000 ppm
 - . Povidone ≤ 400 ppm
- substances oxydantes :
 - . Amidon de Blé ≤ 20 ppm,
 - . Amidon de Maïs ≤ 20 ppm,
 - . Amidon de pomme de terre ≤ 20 ppm,
 - . Amidon de riz ≤ 20 ppm,
 - . Amidon pré-gélatinisé,
 - . Propylène glycol

Excipients et Impuretés

La dégradation des principes actifs par oxydation est :

- **souvent immédiate lors des opérations de granulation par voie humide;**
- **souvent retardée lorsque les mélanges principes actifs /excipients sont effectués à sec;**
- **accélérée lorsque le principe actif est finement divisé (augmentation de la surface de contact);**
- **majorée lorsque la teneur en principe actif est faible par rapport à la quantité d'excipient;**
- **affecte des principes actifs réputés stables pris isolément;**
- **affecte différents groupes fonctionnels du principe actif (formation de produits de dégradation par oxydation ex. N-oxyde d'amines, dérivés cétoniques, hydroxylés...);**
- **conduit à la formation d'impuretés polaires dont certaines sortent dans le volume-mort des colonnes en CLHP et sont difficilement détectables.**

Excipients et Impuretés

Impuretés alkylantes

Les impuretés alkylantes des excipients ex. 2-chloroéthanol, chloroacétate de sodium... réagissent notamment avec les fonctions amines des principes actifs pour donner par liaison covalente selon les cas des amines secondaires ou tertiaires et des ammoniums quaternaires.

Solvants résiduels

Les alcools présents comme solvants résiduels dans certains excipients conduisent dans des formes sèches à la formation d'esters avec les fonctions acide carboxylique des principes actifs au cours de la conservation.

Ex. AINS acide arylpropionique estérifié par de l'éthanol donnant un ester éthylique.

Risque de formation d'esters mutagènes d'acides sulfoniques: bésilates, mésilates, di-iséthionates, tosylates.

Excipients et Impuretés

Conséquences sur :

- le dossier pharmaceutique du produit fini:
identification des impuretés, développement de méthodes analytiques validées pour les contrôler et fixation de normes acceptables à péremption.
- le dossier toxicologique: la fixation de normes en impuretés peut nécessiter au préalable de les qualifier par des données de la littérature ou par des études de toxicité appropriées.

CONCLUSION

- **Les impuretés présentes dans les excipients ne sont pas toujours parfaitement connues.**
- **Les monographies des Pharmacopées ne sont pas infaillibles.**
- **L'usage analytique de méthodes analytiques de plus en plus sensibles permet de mettre en évidence des impuretés non détectées antérieurement.**
- **L'application du principe de précaution rend indissociable la qualité et la sécurité des médicaments.**
- **Tous les médicaments sont concernés, les nouveaux produits et plus encore les produits génériques.**
- **Garder son « esprit scientifique en éveil » est le meilleur garant pour aborder les problèmes liés aux impuretés dans les excipients.**